

使用Xevo™ G3 QToF系统通过完整和亚基RP-MS和IEX-UV-MS进行全面的生物类似药可比性评估

Samantha Ippoliti, Owen Cornwell, Lisa Reid, Ying Qing Yu, Emma Harry, Mark Towers

Waters Corporation

摘要

随着生物类似药单克隆抗体(mAb)在药物开发领域的日益流行,对稳定的液质联用(LC-MS)仪器和简化的表征工作流程的需求也越发迫切。Xevo G3 QToF质谱仪与ACQUITY™ Premier UPLC™联用系统为大分子提供了出色的灵敏度、质量分辨率、谱图质量和质量精度,可确保在完整和亚基水平上准确表征mAb。该硬件与waters_connect™信息学平台相结合,为完整mAb分析提供了专用工作流程,能够在符合法规要求的环境中实现精简而可靠的数据分析。本研究展示了使用Xevo G3 QToF平台对英夫利昔单抗原研药Remicade®和三种生物类似药(Inflectra®、Avsola®和Renflexis®)进行的可比性分析。通过反相(RP) LC-MS和天然离子交换(IEX) LC-MS,在完整和IdeS亚基水平上分析样品。在waters_connect中使用UNIFI™和INTACT Mass应用程序处理所得数据。在生物类似药之间,对mAb产品质量属性(例如N-糖基化、C端赖氨酸变体和电荷异构体)进行定量和比较。

优势

- Xevo G3 QToF为大分子应用提供更新的离子光学元件、更广泛的质量数校正范围和经过改进的定量能力
- 使用ACQUITY Premier BEH™ C4和BioResolve™ SCX mAb色谱柱在完整和亚基水平上可靠地分析产品质量属性

- 信息学平台可灵活应用于GxP和非GxP环境中
- 使用智能数据捕获(IDC)可改善谱图质量并缩减文件大小

简介

十年来，随着重磅原研药分子的保护期过期，生物类似药单克隆抗体(mAb)药品呈雨后春笋般增长。无论是患者还是监管机构，都更倾向于较便宜的生物类似药替代。监管机构要求通过分析数据、动物研究和临床研究来证明生物相似性¹⁻⁴，因为细微差异即可能导致药品的有效性和安全性产生巨大变化。尽管生物类似药与原研药具有相同的氨基酸序列，但它们的结构和/或由翻译后修饰(PTM)引入的产品变体特征可能存在差异。这些差异来自于药物开发和生产工艺（例如细胞系、蛋白质表达、生产条件和纯化工艺）的变化。一些产品变体，例如N-糖基化、脱酰胺化以及对N端和C端的修饰，与mAb的整体完整结构相比，尺寸明显更小，并且以组合形式存在。因此，可靠地证明这些复杂分子的可比性可能具有挑战性。

完整mAb反相(RP) LC-MS分析可提供N-糖型分布的整体情况，并能够鉴定质量数偏差较大的产品变体，例如未经处理的C端赖氨酸。此外，使用IdeS酶将mAb酶解为约25 kDa的亚基，可以对较低水平的变体进行更局部和更详细的分析。天然IEX-紫外-质谱(UV-MS)也可以作为一种有用的正交技术，其按照表面电荷分离蛋白质物质，得到电荷异构体谱图。这些谱图常用于mAb药品的表征和监测，并且将IEX色谱分离与MS检测相结合，为研究每个电荷异构体峰所对应的物质提供了额外的优势。

Xevo G3 QTof（图1）及其更新的离子光学元件提供了作为mAb表征的分析主力所需的灵敏度、质量分辨率和稳定性。该系统在符合法规要求的waters_connect软件下运行，可灵活部署在发现和GxP环境中。该系统还支持IDC⁵，这是一种采集处理选项，可自适应地降低背景噪音并缩减数据文件大小。本应用纪要展示了稳定的RPLC-MS和天然IEX-UV-MS分析，通过Xevo G3 QTof MS平台和精简的工作流程来简化完整蛋白质质量数确认，从而对英夫利昔单抗生物类似药进行表征和可比性评估。



图1.ACQUITY Premier UPLC与Xevo G3 QToF质谱仪联用系统，在 *waters_connect* 工作站下运行。

实验

样品描述

使用UPLC-MS（RPLC和IEX两者）与Xevo G3 QToF质谱仪联用系统分析英夫利昔单抗原研药(Remicade)和三种生物类似药（Inflectra、Avsola和Renflexis）的完整蛋白、IdeS酶解亚基以及羧肽酶B酶解样品。在 *waters_connect* 平台上，同时使用UNIFI应用程序经典的完整质量数工作流程和新的INTACT Mass应用程序进行数据采集和处理。

液相色谱条件：反相(RP)

液相色谱系统：

ACQUITY Premier UPLC

检测条件:	TUV(280 nm)
样品瓶:	采用MaxPeak™ HPS技术的QuanRecovery™ 12 × 32 mm螺纹口样品瓶, 300 μL (部件号: 186009186)
色谱柱:	ACQUITY Premier BEH™ C4蛋白分析专用柱, 300 Å, 1.7 μm, 2.1 × 50 mm (部件号: 186010326)
柱温:	80 °C
样品温度:	6 °C
进样体积:	2 μL稀释后的0.1 mg/mL样品 (完整) 2 μL稀释后的0.1 mg/mL样品 (亚基)
流速:	0.4 mL/min (用于完整分析), 0.3 mL/min (用于亚基分析)
流动相A:	0.1%甲酸水溶液
流动相B:	0.1%甲酸的乙腈溶液

梯度表（完整蛋白RP分析）

时间 (min)	流速 (mL/min)	%A	%B	曲线
初始	0.4	95.0	5.0	6
1.00	0.4	95.0	5.0	6
3.50	0.4	15.0	85.0	6
3.90	0.4	15.0	85.0	6
4.00	0.4	5.0	95.0	6
5.00	0.4	5.0	95.0	6
5.10	0.4	95.0	5.0	6
7.00	0.4	95.0	5.0	6

梯度表 (亚基RP分析)

时间 (min)	流速 (mL/min)	%A	%B	曲线
初始	0.3	80.0	20.0	初始
10.00	0.3	60.0	40.0	6
10.30	0.3	20.0	80.0	6
11.30	0.3	20.0	80.0	6
11.60	0.3	80.0	20.0	6
15.00	0.3	80.0	20.0	6

液相色谱条件：离子交换(IEX)

液相色谱系统：	ACQUITY Premier UPLC
检测条件：	TUV(280 nm)
样品瓶：	采用MaxPeak HPS技术的QuanRecovery 12 × 32 mm螺纹口样品瓶，300 μL (部件号：186009186)
色谱柱：	BioResolve SCX mAb, 3 μm, 2.1 × 100 mm (部件号：186009056)
柱温：	30 °C
样品温度：	6 °C

进样体积:	1 μ L 10 mg/mL (完整), 2 μ L 5 mg/mL (经羧肽酶B酶解) 4 μ L 2.5 mg/mL (亚基)
流速:	0.1 mL/min
流动相A:	IonHance™ CX-MS浓缩液A (部件号: 186009280), 按照说明用MilliQ水稀释10倍 (最终包含50 mM 乙酸铵、2% 乙腈, pH 5.0)
流动相B:	IonHance CX-MS浓缩液B (部件号: 186009281), 按照说明用MilliQ水稀释10倍 (最终包含160 mM 乙酸铵、2% 乙腈, pH 8.5)

梯度表 (完整蛋白IEX分析)

时间 (min)	流速 (mL/min)	%A	%B	曲线
初始	0.1	53.0	47.0	初始
1.00	0.1	53.0	47.0	6
21.00	0.1	33.0	67.0	6
21.10	0.1	2.0	98.0	6
22.00	0.1	2.0	98.0	6
23.00	0.1	53.0	47.0	6
30.00	0.1	53.0	47.0	6

梯度表 (亚基IEX分析)

时间 (min)	流速 (mL/min)	%A	%B	曲线
初始	0.1	98.0	2.0	初始
1.00	0.1	98.0	2.0	6
21.00	0.1	2.0	98.0	6
22.00	0.1	2.0	98.0	6
23.00	0.1	98.0	2.0	6
30.00	0.1	98.0	2.0	6

质谱条件

质谱系统:	Xevo G3 QTof
电离模式:	正离子
采集范围:	50~5000 <i>m/z</i> (RP) 400~8000 <i>m/z</i> (IEX)
毛细管电压:	2.25 kV (完整RP) 2.75 kV (亚基RP) 3.00 kV (完整和亚基IEX)
锥孔电压:	150 V (完整RP、完整IEX和亚基IEX)

	70 V (亚基RP)
离子源温度:	150 °C (完整RP) 125 °C (亚基RP) 120 °C (完整和亚基IEX)
脱溶剂气温度:	500 °C (全部)
锥孔气流速:	0 L/h (RP) 50 L/h (IEX)
脱溶剂气流速:	700 L/h (RP) 600 L/h (IEX)
智能数据捕获(IDC)阈值:	低(5)

数据管理

色谱软件:	UNIFI (通过waters_connect) 2.1.1.13版
质谱软件:	UNIFI (通过waters_connect) 2.1.1.13版
信息学软件:	UNIFI和INTACT Mass应用程序1.9.13版

结果与讨论

在本研究中，通过变性RPLC-MS和天然IEX-UV-MS对Remicade（原研药）和三种生物类似药（Inflectra、Avsola和Renflexis）的样品进行了完整和亚基水平的分析。

RPLC-MS

利用RPLC-MS确认mAb鉴定结果并对由N-糖基化、糖化和C端赖氨酸加工产生的产品变体进行相对定量。比较完整Remicade和Renflexis的合并原始谱图（图2，左图）和MaxEnt1去卷积质谱图（图2，右图）的镜像图。分析表明，Remicade与Renflexis相比最显著的差异是C端赖氨酸变体水平（带有蓝色星号标记）。此外，在N-糖型中观察到细微差异：Remicade中含Man5物质的含量更高，而Renflexis中则存在含有A2（双天线）的物质。

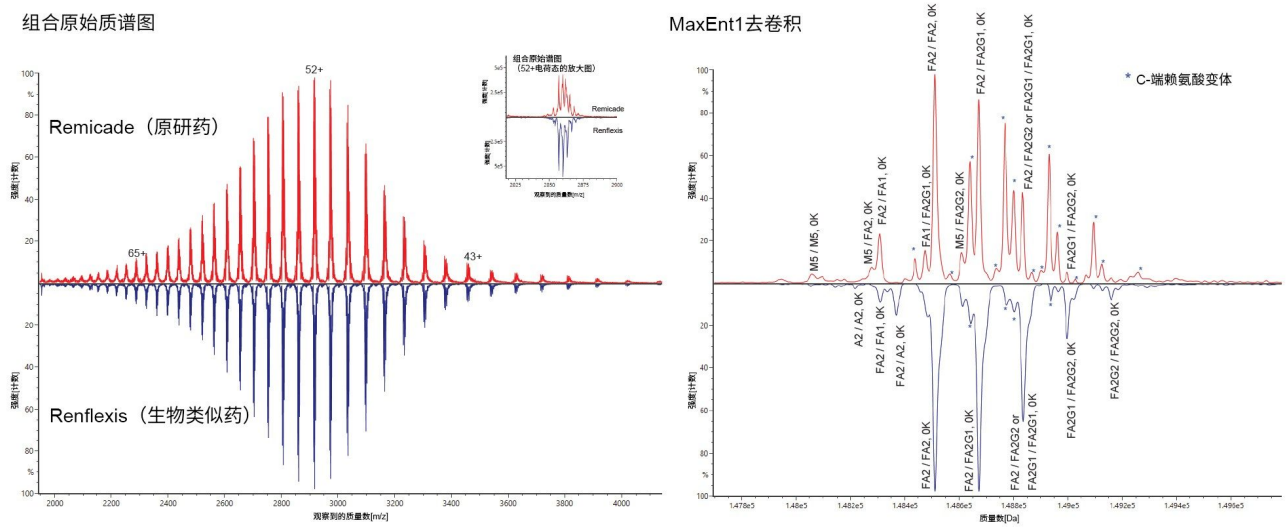


图2. Remicade（红色）与Renflexis（蓝色）的完整RP分析的镜像图，插图为52+电荷态的放大图。左图显示了合并的原始质谱图，右图显示了MaxEnt1去卷积和带注释的质谱图。

为简化N-糖型分布的相对定量，在使用相同的完整RPLC-MS方法进行分析之前，将所有样品与羧肽酶B一起孵育以去除C端赖氨酸变体。N-糖型分布的相对定量结果如图3所示。在主要N-糖型的分布中仅观察到细微差异。

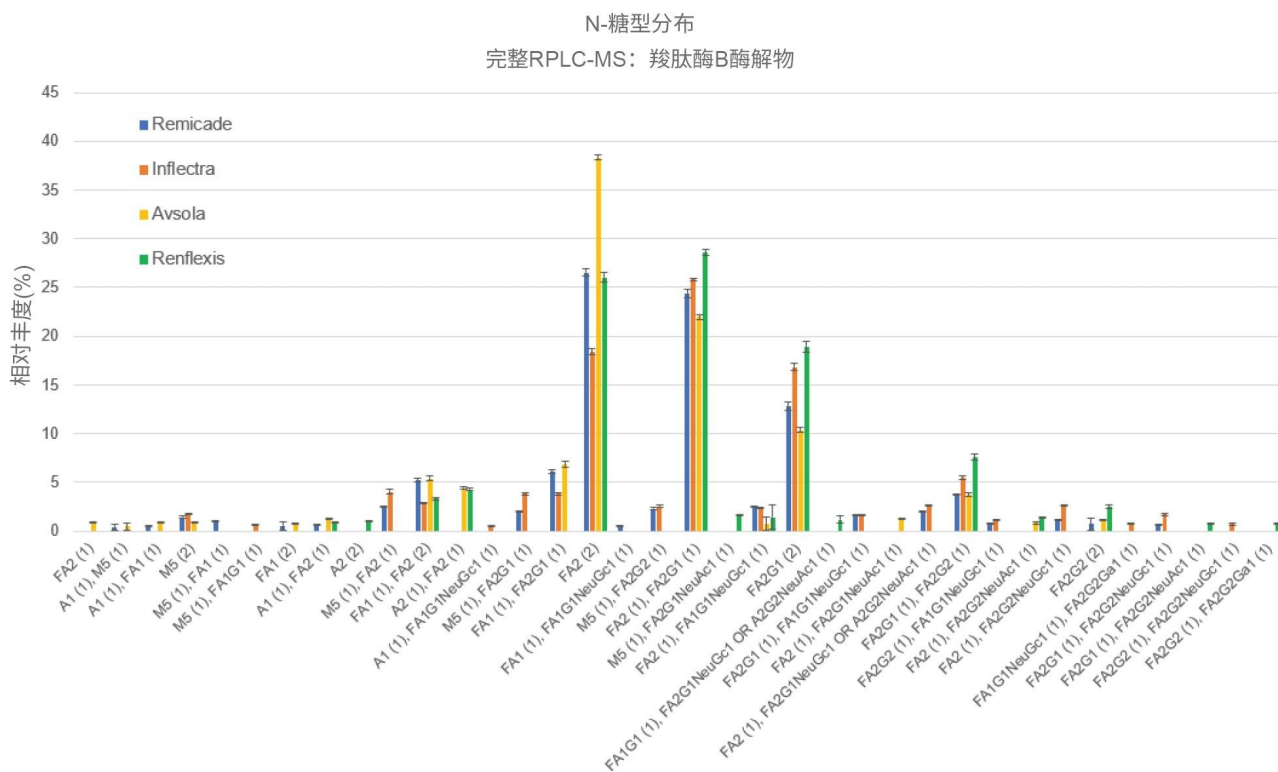


图3.完整RPLC-MS N-糖型分布。（根据羧肽酶B酶解样品得到的相对丰度计算结果）。

通过使用IdeS酶解并还原以生成三个大约25 kD的亚基，对生成的mAb亚基进行分析获得额外的PTM信息，从而进一步定位产品变体并在该水平上将它们的相对定量结果关联起来。本研究分析了亚基水平的英夫利昔单抗生物类似药，以比较Fc区的N-糖型分布和未加工的C端赖氨酸（图4）以及轻链和Fd亚基糖化水平。N-糖基化的一个关键区别是在Remicade和Inflectra中检测到的免疫原性N-糖（带有N-羟乙酰神经氨酸）在Avsola和Renflexis中则未检测到。这可以通过用于生产各种生物类似药的细胞系来解释⁶——Remicade和Inflectra在Sp2/0细胞系中表达，而Avsola和Renflexis在CHO（中国仓鼠卵巢）细胞系中表达^{4,7}。有趣的是，在Remicade中观察到轻链和Fd糖基化低于0.5%，但在Inflectra、Avsola和Renflexis中均为2%~3%。完整和亚基RPLC-MS均表现出对生物药品的表征、可比性和监测的优异的适用性。

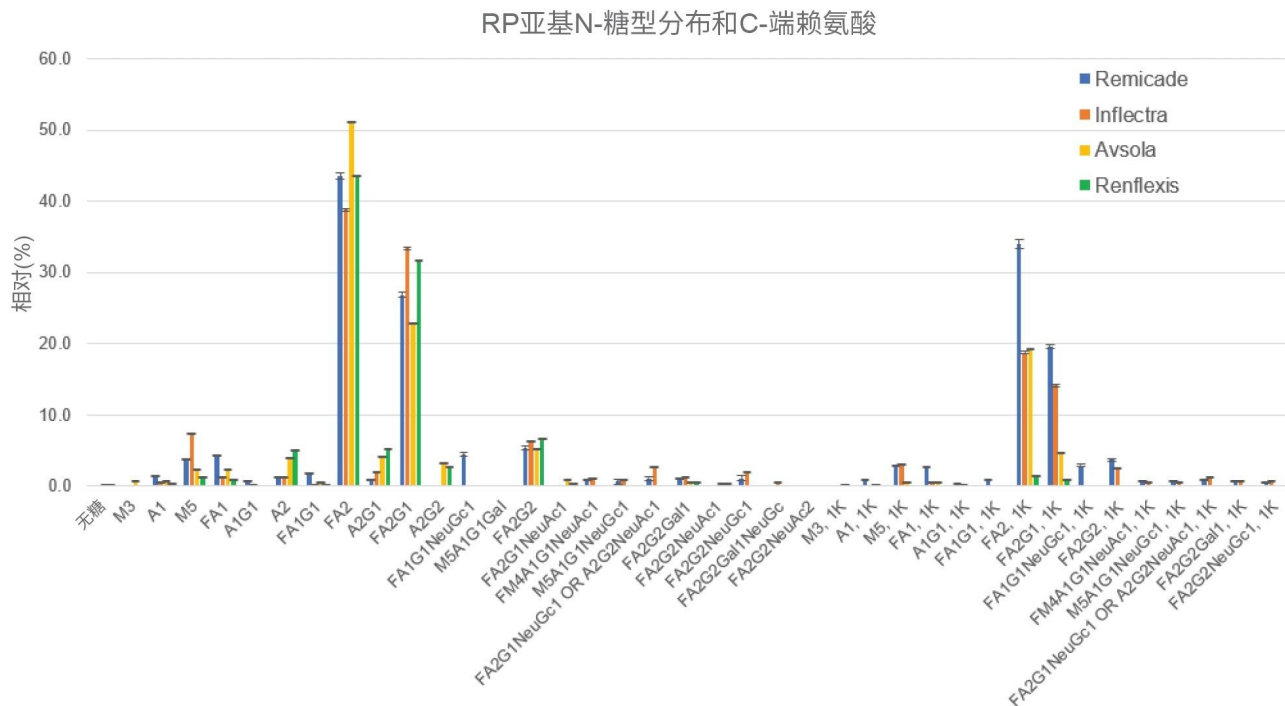


图4.在亚基水平的RP分析中检测到的N-糖型和C端赖氨酸变体的相对定量。

waters_connect平台支持UNIFI应用程序完整质量数数据处理，以及使用新版INTACT Mass应用程序（旨在改善在需要以更高通量快速筛选大量样品时的可用性）进行更精简和自动化的处理。该应用程序允许用户使用非靶向（发现）和靶向（监测）方法进行数据处理，以实施完整质量数分析。

在本研究中，生物类似药样品在采用自动数据处理的非靶向工作流程中视为未知物，该工作流程生成去卷积质量数列表，允许用户分配主要N-糖型和未加工的C端赖氨酸变体。图5显示了此类非靶向方法在数据处理后的INTACT Mass应用程序图表。用户可以通过图表查看工具进行简单的数据质量审查，并清晰地显示去卷积质量数数据的差异，如图6所示。用户能够快速观察到Renflexis生物类似药的产品变体谱图比Remicade原研药和其他两种生物类似药更简单。可以在UNIFI中或使用靶向方法在INTACT Mass应用程序中对这些差异进一步研究，以监测每个单独的产品变体峰。

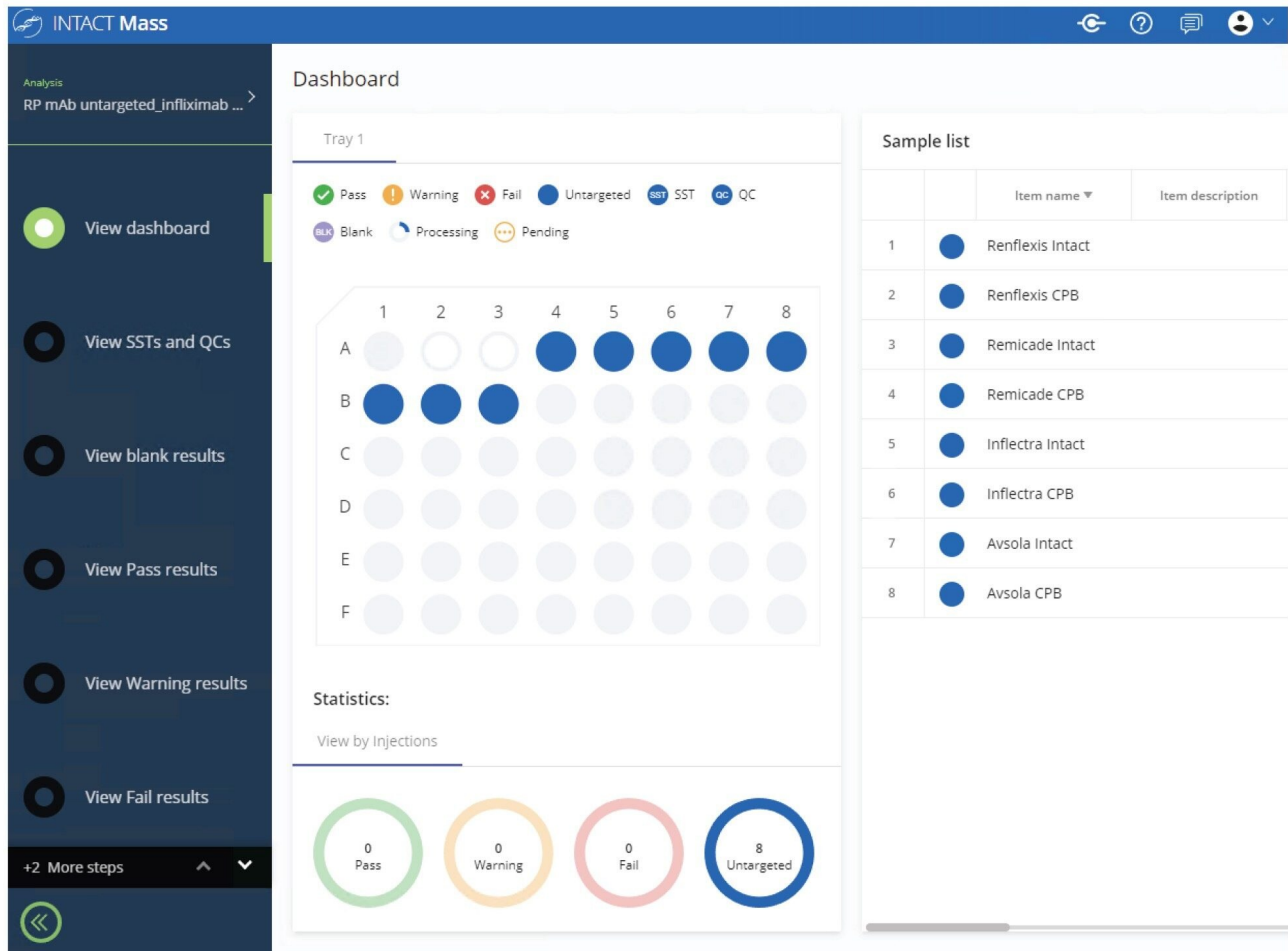


图5.在非靶向工作流程中，在数据处理之后得到的INTACT Mass应用程序图表。

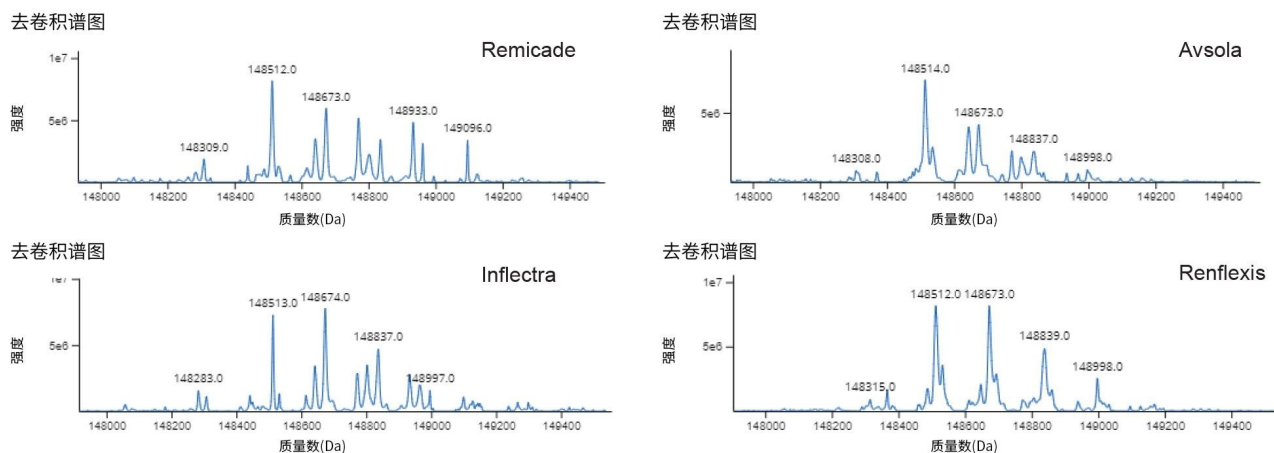


图6.通过RP完整分析所得到的MaxEnt1去卷积谱图，在INTACT Mass应用程序中使用非靶向mAb分析生成。

利用电荷异构体分析作为确定可比性和监测生物类似药产品稳定性的正交方法。在线IEX-UV-MS⁸方法能够对电荷异构体进行定性和定量分析，使用来自光学数据的相对%峰面积生成电荷异构体谱图，并通过MS检测来研究每个峰所对应的物质。该方法具有直接研究IEX峰的能力，大大减少了对离线IEX分析进行MS研究时通常所需的耗时的分馏和缓冲液交换需求。

利用该方法分析英夫利昔单抗生物类似药，生成完整和亚基水平IEX-UV-MS的ACQUITY UPLC可变波长紫外检测器280 nm叠加图（分别为图7A和7B）。从RPLC-MS分析中可以看出，英夫利昔单抗原研药和生物类似药显示存在大量未加工的C端赖氨酸，这导致产生碱性变体物质。在IEX中通过羧肽酶B酶解确认了来源于未加工C端赖氨酸的变体。简化的谱图叠加图如图7A中的插图所示。借助在线IEX-UV-MS，我们能够将主峰、碱性物质2 (B2)和B5峰分别指定为0K、1K和2K赖氨酸变体。

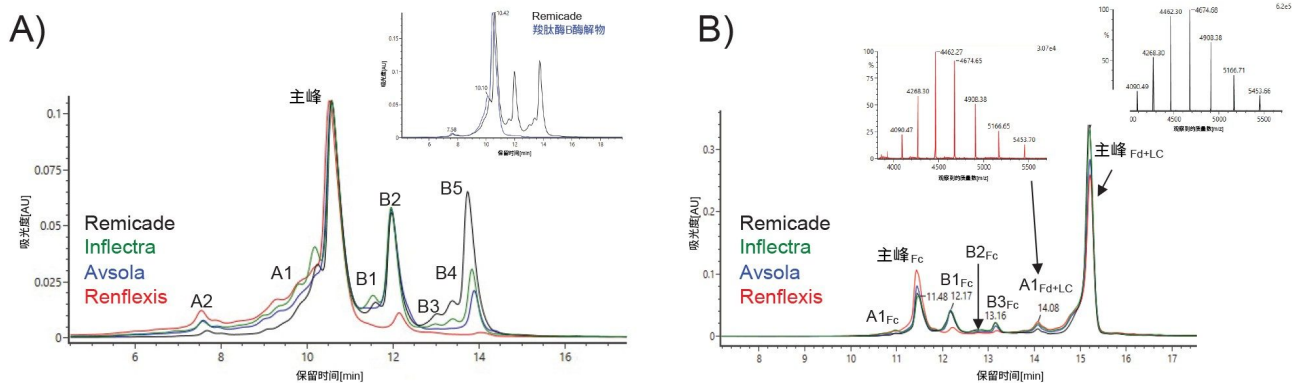
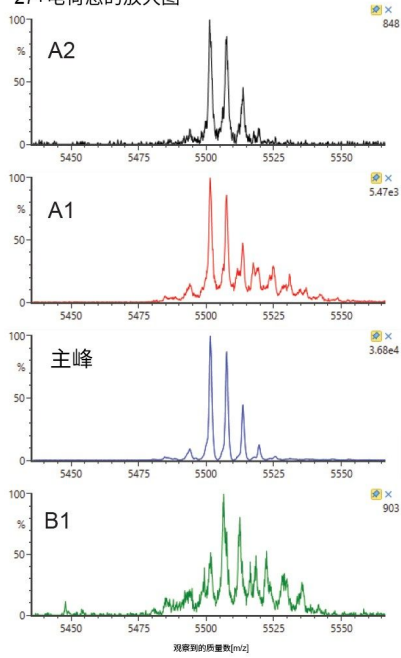


图7.对英夫利昔单抗体类似药进行(A)完整IEX-MS分析和(B)亚基IEX-MS分析所得到的UV叠加图(280 nm)。(A)中的插图展示了经羧肽酶B酶解（用于去除C端赖氨酸物质）的Remicade，这种做法是确认这些变体的正交方法。（B）中的插图展示了A1_{Fd+LC}和主_{Fd+LC}峰的合并原始谱图，其中MaxEnt1去卷积质量数接近同量异位。

对剩余酸性和碱性变体的研究揭示了多种物质的存在，包括各种N-糖型以及可能的脱酰胺物质。图8显示了一系列酸性和碱性变体，包括Remicade的主峰、两种酸性变体和一种碱性变体的27+电荷态的合并原始谱图的放大图（图8A），以及各种物质相应的MaxEnt1去卷积谱图（图8B）。在图8B中观察到的峰A1的酸性N-糖型仅在Remicade和Inflectra中观察到。使用完整IEX-UV-MS所检测到的酸性和碱性变体汇总于表1中。

A) 组合原始谱图,
27+电荷态的放大图



B) MaxEnt1去卷积谱图

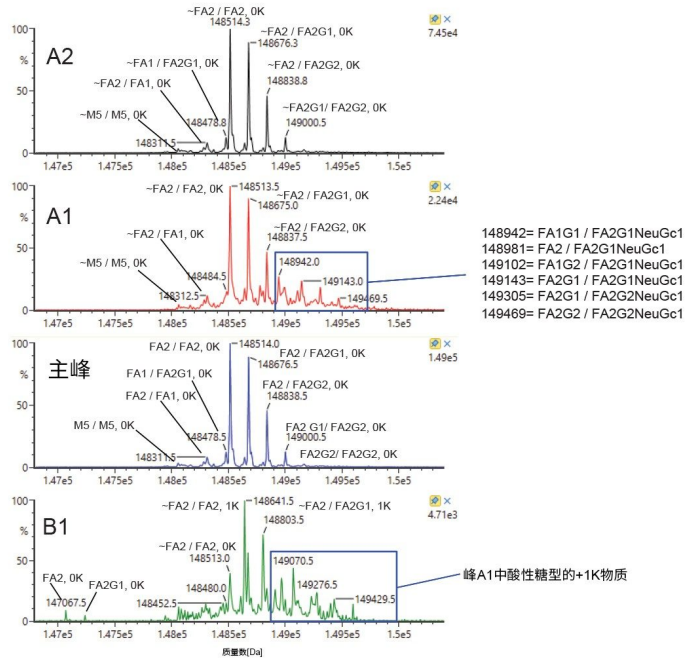


图8.完整天然IEX-MS: 选定的Remicade的酸性和碱性物质 (如图5A中所标记) 的A)组合原始谱图, 27+电荷态的放大图, 和B)MaxEnt1去卷积谱图

峰	通过MS检测到的物质	UV峰面积(%) Remicade	UV峰面积(%) Inflectra	UV峰面积(%) Avsola	UV峰面积(%) Renflexis
A2	主峰(0K)物质的脱酰胺化* (全部)	1.1	2.4	3.7	6.7
A1	<ul style="list-style-type: none"> 主峰(0K)物质的脱酰胺化* (全部) ; [FA1/FA2G2NeuGc1, FA2/FA2G1NeuGc1, FA1G1/FA2G2NeuGc1, FA2G1/FA2G1NeuGc, FA2G1/FA2G2NeuGc, FA2G2/FA2G2NeuGc1] – 仅限Remicade和Inflectra 	15.4	26.0	19.6	31.6
主峰	FA2 (2), FA2/FA2G1, FA2G1 (2), FA2G1/FA2G2, FA2G2 (2), FA2/M5, FA2/FA1, FA2/A2, FA1/FA2G1	37.0	37.0	43.5	52.8
B1	<ul style="list-style-type: none"> B2峰(1K)物质的脱酰胺化* (全部) ; FA2 (1), FA2G1 (1) (全部) ; 在A1峰中发现的所有酸性糖型的+1K物质 – 仅限Remicade和Inflectra 	4.2	5.8	3.4	2.2
B2	主(0K)峰中所有N-糖型的+1K物质 (全部)	16.8	17.6	21.6	5.0
B3	<ul style="list-style-type: none"> B5峰(2K)物质的脱酰胺化* (Remicade、Inflectra和Avsola) ; 在B1峰中发现的FA2 (1)和FA2G1 (1)的+1K物质 (Remicade、Inflectra和Avsola) 	3.0	1.5	1.0	0.5
B4	<ul style="list-style-type: none"> B5峰(2K)物质的脱酰胺化* (Remicade、Inflectra和Avsola) ; 在A1峰中发现的所有酸性糖型的+2K物质 – 仅限Remicade和Inflectra 	4.0	2.1	1.0	0.3
B5	主(0K)峰中所有N-糖型的+2K物质 (全部)	18.5	7.7	6.1	0.8

表1.完整IEX-MS结果总结：通过MS分析和比较各个英夫利昔单抗样品的UV峰面积%（三次重复进样的平均相对百分比），在每个峰下检测到的物质的归属（如图5A中所标记）。

IEX-UV-MS分析对于IdeS酶解亚基分析也十分有用，用户可以通过此方法进一步定位重要的产品变体。IdeS酶将mAb裂解为两种主要物质：共价连接的(Fd+LC) × 2（约98 kDa）和非共价结合的N-糖基化(Fc) × 2（约50 kDa）物质，它们易于通过该IEX-UV-MS方法分离（图7B）。区分Fd+LC物质与Fc物质的酸性和碱性变体的能力至关重要，因为Fd+LC物质含有mAb的CDR（互补决定区），该区域在结合中发挥重要作用。因此，CDR中的脱酰胺或异构化等修饰可能对结合亲和力产生显著影响，从而影响药物的有效性。

根据传统经验，如果要达到这种详细程度以评估CDR脱酰胺水平，用户必须依赖肽图分析，而这种方法需要明显更长的样品制备时间，此外还需要使用LC-MS方法和复杂的数据分析。亚基水平IEX-UV-MS可用作Fd+LC酸性变体的“首过”筛选方法，已证实此方法是代替大量肽图分析的一种有价值且省时的方法。此外，当联合使用光学数据时，Fc C端赖氨酸变体的色谱分离可用作一种正交定量方法。在英夫利昔单抗生物类似药研究中鉴定出的物质

的全部详细信息列于表2中。

峰	RT (min)	通过MS检测到的物质	UV峰面积(%) Remicade	UV峰面积(%) Inflectra	UV峰面积(%) Avsola	UV峰面积(%) Renflexis
A1 _{Fc}	11.0	<ul style="list-style-type: none"> 主峰_{Fc}物质的脱酰胺化* (全部) , [FA2/FA2G1NeuGc1, FA2G1/FA2G1NeuGc1, FA2G2/FA2G1NeuGc1, FA2G2/FA2G2NeuGc1] – 仅限Remicade和Inflectra 	2.5	5.2	2.5	6.3
主峰 _{Fc}	11.5	FA2 (2), FA2/FA2G1, FA2G1 (2), FA2G1/FA2G2, FA2/A2 (全部)	49.1	48.2	59.0	80.5
B1 _{Fc}	12.2	<ul style="list-style-type: none"> 主峰_{Fc}中所有N-糖型的+1K物质 (全部) ; FA2/M5, FA2G1/M5, FA1/FA2, FA1/A2, FA1/A2G1, FA1/FA2G1, FA1/A2G2 (全部) 	27.0	29.0	27.9	7.9
B2 _{Fc}	12.8	<ul style="list-style-type: none"> M5 (2) (全部) ; *B3_{Fc}中+2K物质的主要N-糖型的脱酰胺化* (全部) (B1_{Fc}中FA2/M5、FA2G1/M5、FA1/FA2、FA1/A2、FA1/A2G1、FA1/FA2G1、FA1/A2G2)的+1K物质 (全部) 	8.8	7.2	3.8	1.9
B3 _{Fc}	13.2	<ul style="list-style-type: none"> 主峰_{Fc}中所有N-糖型的+2K物质 (全部) ; FA2 (1), FA2G1 (1) (全部) 	12.6	10.5	6.8	3.3
A1 _{Fd+LC}	14.1	所有主峰 _{Fd+LC} 的脱酰胺化* (全部)	2.4	6.0	5.7	9.5
主峰 _{Fd+LC}	15.2	(Fd+LC)₂, (Fd+LC)₂+糖基化 (全部)	97.6	94.0	94.3	90.5

表2.亚基IEX-MS结果总结：通过MS分析和比较各个英夫利昔单抗样品的UV峰面积%（三次重复进样的平均相对百分比），在每个峰下检测到的物质的归属（如图5B中所标记），将Fc峰和Fd+LC峰归为一组以用于相对定量。

在C端赖氨酸变体和N-糖型分布方面，通过RPLC-MS和IEX-UV-MS得到的结果是一致的。对于C端赖氨酸变体，观察到Remicade和Inflectra均保留了约48%，观察到Avsola保留了约35%，而Renflexis仅保留了约5%（基于来自完整RPLC-MS的相对MS定量以及来自亚基IEX-UV-MS的Fc物质的UV积分）。通过完整RPLC-MS和完整/亚基IEX-UV-MS观察到的总体N-糖型分布在各生物类似药之间相当。由正交方法产生一致的结果为审查人所看好，并为未来建立生物类似药产品批次放行方法提供了灵活性。

结论

稳定高效的可比性评估对于确保生物类似药mAb药品的安全性和有效性以支持其监管批准至关重要。本应用纪要展示了在新版Xevo G3 QTof系统上使用完整/亚基水平的RPLC-MS和IEX-UV-MS来评估英夫利昔单抗原研药和三种生物类似药的可比性。

在英夫利昔单抗生物类似药之间观察到的最显著的差异是未加工的C端赖氨酸变体、N-糖型和电荷异构体谱图。此类差异符合预期，并且需要在提交生物类似药申请时进行风险评估。对于C端赖氨酸变体和N-糖型分布，通过RPLC-MS和IEX-UV-MS分析得到了高度一致的结果。此外，亚基水平的RPLC-MS提供了轻链以及Fd糖化和Fc N-糖基化的更多详细信息。完整和亚基水平的IEX-UV-MS在传统的基于UV的电荷异构体定量的基础上提供了额外的MS检测优势，可用于进一步研究各种电荷异构体谱图。总体而言，具有高级功能的Xevo G3 QTof能够在waters_connect信息学平台的控制下运行，以执行完整/亚基RPLC-MS和IEX-UV-MS方法，可用于对mAb药品和生物类似药进行详细的正交表征和可比性评估。

参考资料

1. FDA网站, “Biosimilar Development, Review, and Approval” (<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval#data> <
<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval#data>>),
2022年1月11日访问.
2. Jung SK, Lee, KH, Jeon JW, Lee JW, Kwon BO, Kim YJ, Bae JS, Kim D, Lee SY, Chang SJ;
Physicochemical Characterization of Remsima[®]. *mAbs*. 2014; 6(5): 1163–1177.
3. Hong J, Lee Y, Lee C, Eo S, Kim S, Lee N, Park J, Park S, Seo D, Jeong M, Lee Y, Bou-Assaf G, Sosic Z,
Zhang W, Jaquez O; Physicochemical and Biological Characterization of SB2, A Biosimilar of
Remicade[®] (infliximab); *mAbs*. 2017; 9(2): 365–383.
4. Lee C, Jeong M, Lee JJ, Seo S, Cho SC, Zhang W, Jaquez O; Glycosylation Profile and Biological
Activity of Remicade[®] Compared With Flixabi[®] and Remsima[®]; *mAbs*. 2017; 9(6): 968-977.
5. Mortishire-Smith R, Richardson K, Denny R, Hughes C. Intelligent Data Capture: Real-Time Noise
Reduction for High Resolution Mass Spectrometry. Waters White paper: [720006567](https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006567en.pdf) <
<https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006567en.pdf>> , June 2019.
6. Yoo E, Yu LJ, Wims LA, Goldberg D, Morrison SL; Differences in N-glycan Structures Found on
Recombinant IgA1 and IgA2 Produced in Murine Myeloma and CHO Cell Lines; *mAbs*. 2010; 2(3): 320-
334.

7. FDA网站, 2022年5月11日访问. “Biosimilar Drug Products” Avsola Factsheet (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761086s000lbl.pdf <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761086s000lbl.pdf>).
8. Ippoliti S, Shmudlach A, Lauber MA, Yu YQ.使用BioResolve SCX色谱柱、IonHance CX-MS pH浓缩液和BioAccord系统对mAb电荷异构体进行在线IEX-MS分析.沃特世应用纪要: [720006672ZH](#), 2019年9月.

特色产品

ACQUITY Premier系统 <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135077739>>

ACQUITY UPLC可变波长紫外检测器 <<https://www.waters.com/514228>>

Xevo G3 QToF <[nextgen/cn/zh/products/mass-spectrometry-systems/xevo-g3-qtof.html](https://www.waters.com/nextgen/cn/zh/products/mass-spectrometry-systems/xevo-g3-qtof.html)>

UNIFI生物制药平台解决方案 <<https://www.waters.com/10195515>>

waters_connect <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135040165>>

720007635ZH, 2022年5月

© 2022 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[使用条款](#) [隐私](#) [商标](#) [网站地图](#) [招聘](#) [Cookie](#) [Cookie](#) [设置](#)

沪 ICP 备06003546号-2

京公网安备 31011502007476号